

# Zasady bezpieczeństwa podczas prowadzenia immunoterapii alergenowej w gabinecie lekarskim

## Safety principles during allergen immunotherapy conducted in doctor's office

Jerzy Kruszewski<sup>1</sup>, Ewa Cichocka-Jarosz<sup>2</sup>, Marek Jutel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### STRESZCZENIE

Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej w dużym stopniu zależą od doświadczenia i wiedzy specjalisty alergologa kwalifikującego do tej metody leczenia oraz od optymalnej organizacji pracy ośrodka prowadzącego terapię. Kwalifikacji do immunoterapii powinien dokonać doświadczony alergolog przy uwzględnieniu wszystkich wskazań i przeciwwskazań wraz z określeniem ryzyka jej prowadzenia. Immunoterapia alergenowa stosowana podskórnie lub podjęzykowo jest procedurą bezpieczną, jeśli przestrzega się wszystkich zasad merytorycznych związanych z postępowaniem przed szczepieniem, w jego trakcie i po szczepieniu. Odpowiednie wymogi dotyczą także chorych zgłaszających się do podania pierwszej dawki szczepionki stosowanej podjęzykowo. Pomimo przestrzegania zasad bezpieczeństwa istnieje ryzyko wystąpienia anafilaksji po podaniu szczepionki, dlatego placówka, w której prowadzona jest immunoterapia, musi być zaopatrzona w wymagany sprzęt i leki, a personel medyczny powinien zapewnić fachową interwencję w razie potrzeby.

### SŁOWA KLUCZOWE:

wymogi bezpieczeństwa, immunoterapia alergenowa, anafilaksja, wyposażenie gabinetu alergologa.

### ABSTRACT

The efficacy and safety of allergen immunotherapy depend on the experience of the medical personnel and on the optimal organization of work at the medical center. Patients should be selected for allergen immunotherapy by an experienced physician with the adequate allergy training. This should include all indications and contraindications for treatment and the assessment of the potential risk of immunotherapy. Allergen immunotherapy whether administered subcutaneously or sublingually is a safe procedure as long as all the substantive requirements related to the pre-vaccination, vaccination and post-vaccination procedures are observed. Patients administering the first dose of a sublingual vaccine should also be observed with caution as it is the case with injection allergen immunotherapy. Despite compliance with the safety rules, there is a risk of anaphylaxis after a vaccine administration. Hence the center performing allergen immunotherapy must be adequately equipped and the medical staff should ensure professional intervention in the case of anaphylaxis.

### KEY WORDS:

safety requirements, allergen immunotherapy, anaphylaxis, allergy office equipment.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. Ewa Cichocka-Jarosz, Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński  
*Collegium Medicum*, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, e-mail: mijarosz@cyfronet.pl

## WPROWADZENIE

Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej zależą od doświadczenia i wiedzy specjalisty alergologa kwalifikującego do tej metody leczenia oraz od optymalnej organizacji pracy ośrodka prowadzącego terapię. Kwalifikacji do immunoterapii powinien dokonać doświadczony alergolog przy uwzględnieniu wszystkich wskazań i przeciwwskazań do leczenia wraz z określeniem ryzyka jej prowadzenia (zagadnienia poruszane we wcześniejszych opublikowanych artykułach). Nieprawidłowa kwalifikacja do terapii lub niedoszacowanie ryzyka istotnie wpływają na wzrost występowania objawów niepożądanych.

Immunoterapia alergenowa może być prowadzona metodą podskórną i podjęzykową. Wymogi dotyczące bezpieczeństwa podskórnej immunoterapii alergenowej zostały określone przez Światową Organizację Alergologii (*World Allergy Organization* – WAO) w wytycznych na temat alergologicznych procedur diagnostycznych i leczniczych [1]. Zgodnie z tymi wytycznymi immunoterapia alergenami powietrzno pochodnymi i jadami owadów może być stosowana w warunkach zarówno ambulatoryjnych, jak i szpitalnych. W każdym przypadku obowiązkowe jest wyposażenie gabinetu w leki interwencyjne (zestaw przeciwwstrząsowy) na wypadek wystąpienia anafilaksji po podaniu szczepionki, zalecenie to odnosi się zwłaszcza do wyposażenia w leki konieczne do leczenia wstrząsu anafilaktycznego i obturacji dróg oddechowych. Fachowy personel zatrudniony w gabinecie alergologicznym (pielęgniarka i lekarz specjalista alergolog) musi być przeszkolony w udzielaniu pomocy doraźnej w nagłych sytuacjach i mieć doświadczenie w tym zakresie.

W przypadku immunoterapii podskórnej alergenami powietrzno pochodnymi u pacjentów z wysokim ryzykiem anafilaksji przyjmuje się dodatkowo, że obowiązkową formą zabezpieczenia jest dostęp do intensywnej opieki medycznej w czasie krótszym niż 5 minut. U chorych z niskim ryzykiem anafilaksji (bez względu na rodzaj stosowanego alergenu) zaleca się dostęp do intensywnej opieki medycznej w czasie do 30 minut. Jako kryterium ustalania szybkości dostępu do intensywnej opieki medycznej należy brać pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka i stosowany protokół leczenia. W przypadku immunoterapii podskórnej za minimalny czas obserwacji po szczepieniu przyjmuje się 30 minut. W konkretnych sytuacjach czas ten może być wydłużony [1].

Wytyczne WAO nie odnoszą się do immunoterapii podjęzykowej, która po podaniu pierwszej dawki pod

nadzorem lekarskim w dalszym okresie kontynuowana jest przez pacjenta w domu. W tym przypadku także obowiązują zasady bezpieczeństwa. Głównym wymogiem jest podanie pierwszej dawki w gabinecie lekarskim, a następnie co najmniej 30-minutowa obserwacja pacjenta. Służy to ocenie tolerancji leczenia, przeszkoleniu pacjenta w aplikacji kolejnych dawek preparatu już w domu oraz edukacji na temat czasowych przeciwwskazań do podania szczepionki. Poza ogólnie przyjętymi przeciwwskazaniami (zaostření astmy, ostre zakażenie, gorączka) uwzględnia się także przeciwwskazania czasowe, takie jak zapalenie jamy ustnej czy ekstrakcja zęba. Należy bezwzględnie przestrzegać przeciwwskazań do prowadzenia immunoterapii podjęzykowej u chorych na astmę, którzy mają tendencję do utraty jej kontroli [2, 3]. Posiadanie autostrzykawkę lub ampułkostrzykawkę z adrenaliną przez chorego poddanego immunoterapii podjęzykowej jest dyskusyjne. Wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej nie zalecają rutynowo takiej metody zapewnienia bezpieczeństwa [4].

Immunoterapia alergenowa jest procedurą bezpieczną, jeśli przestrzegane są wszystkie wymogi merytoryczne [5–8].

## PODSTAWOWE ZASADY BEZPIECZEŃSTWA W GABINECIE LEKARSKIM

Podstawowe zasady bezpieczeństwa w gabinecie lekarskim obejmują postępowanie medyczne przed szczepieniem, w jego trakcie i po szczepieniu.

Przed szczepieniem należy przeprowadzić wywiad, szczegółowe badanie lekarskie i w razie wskazań badania uzupełniające. Wywiad powinien dotyczyć takich dolegliwości, jak objawy późne po poprzednim szczepieniu (choć nie zwiększają one ryzyka anafilaksji), kontroli objawów choroby podstawowej (utrata kontroli astmy, nasilenie alergicznego nieżyty nosa), potrzeby stosowania leków interwencyjnych ( $\beta_2$ -mimetyki), kontroli objawów chorób współistniejących oraz stosowanych leków. Należy zawsze zapytać chorego, czy nie pojawiły się nowe dolegliwości i czy nie zostały włączone nowe leki, nie tylko z zakresu chorób atopowych. Optymalnym postępowaniem jest rozpoczynanie immunoterapii w okresie wolnym od objawów. W sezonie pylenia zalecana jest ewentualna redukcja dawki alergenu wg zaleceń producenta. W razie wystąpienia dłuższej przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku, niż przewiduje protokół, należy zmodyfikować dawkę wg zaleceń producenta.

W trakcie leczenia podtrzymującego wstrzyknięcie niektórych szczepionek z nowej fiołki wymaga zmniejszenia dawki o ok. 50% w stosunku do dotychczas stosowanej [9]. Przeciwwskazany jest odstęp pomiędzy dawkami poniżej 7 dni.

Szczegółowe badanie lekarskie powinno uwzględniać stan ogólny, nasilenie objawów choroby alergicznej, obecność ostrych zakażeń, zwłaszcza wirusowych (w tym wirusem opryszczki) oraz obecność innych objawów poza alergicznymi. W razie wskazań przeprowadza się badania uzupełniające, takie jak PEF, ewentualnie spirometrię z testem odwracalności obturacji oskrzeli [10]. Należy odnotować w dokumentacji medycznej nazwę, stężenie i dawkę zleconego preparatu leczniczego, a także upewnić się, czy dane zapisane są poprawnie.

Podanie szczepionki zleca alergolog. W trakcie szczepienia należy sprawdzić, czy chory otrzymuje właściwy preparat, czy podawana jest odpowiednia dawka, czy został zachowany wystarczający odstęp czasu od poprzedniej dawki. Ponadto powinno się upewnić, czy dane zapisane są poprawnie. Ważna jest technika podskórnego podania preparatu. Wstrzyknięcie szczepionki może wykonywać przeszkolona pielęgniarka (lub lekarz) pod nadzorem lekarza specjalisty alergologa, a objętość dawki leku w immunoterapii alergenowej nie może przekraczać 1 ml.

Obserwacja po podaniu szczepionki powinna trwać przez co najmniej 30 minut, a u chorych, u których wystąpiły reakcje po wcześniejszych podaniach szczepionki, co najmniej 60 minut. W razie wystąpienia objawów miejscowych i/lub ogólnych należy podjąć adekwatną interwencję oraz odnotować w dokumentacji ich wystąpienie i szczegóły postępowania. Należy przypomnieć pacjentowi, a w przypadku dziecka – jego rodzicom lub opiekunom, o zasadach postępowania do 24 godzin po szczepieniu (wskazany oszczędzający tryb życia – unikanie dużego wysiłku fizycznego, wysokich temperatur, w tym nasłoneczniania).

## WYPOSAŻENIE GABINETU LEKARSKIEGO W LEKI I SPRZĘT NA WYPADEK WYSTĄPIENIA ANAFILAKSI [11]

Istotny jest właściwy sposób przechowywania preparatów alergenowych, w tym stałe monitorowanie temperatury.

Gabinet lekarski powinien być wyposażony w odpowiedni sprzęt: aparat do pomiaru ciśnienia krwi, wenflo-ny, igły, strzykawki, zestawy do przetoczenia płynów infuzyjnych, źródło tlenu, nebulizator, komorę inhalacyjną, worek samorozprężalny Ambu, maski tlenowe, rurki dotchawicze, laryngoskop (zestaw do intubacji) oraz zestaw do przeżycia wprowadzenia rurki. Sprzęt powinien być sprawny i gotowy do natychmiastowego użycia.

Personel należy systematycznie utrzymywać w gotowości do fachowej interwencji na wypadek wystąpienia anafilaksji (zaleca się cykliczne szkolenia).

Gabinet lekarski powinien być również zaopatrzony w następujące leki:

- adrenalina (np. Adrenalinum WZF 0,1%, amp. 0,001 g/ml, Adrenalinum WZF 0,3 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkach, EpiPen senior 0,3 mg, EpiPen junior 0,15 mg),
- płyny infuzyjne (zalecany 0,9% NaCl, butelki 500 ml),
- salbutamol (do nebulizacji amp. 0,0025 g/2,5 ml lub 0,005 g/2,5 ml, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem 100 µg),
- glikokortykosteroidy (np. Hydrocortisonum hemisuccinatum, amp. 0,1 g/2 ml, SoluMedrol amp. 0,04 g/1 ml, sól sodowa fosforanu deksametazonu roztwór do wstrzykiwań amp. 4 mg/ml, 8 mg/ml),
- dopamina (np. Dopaminum hydrochloricum WZF 1% lub 4%, odpowiednio: 10 mg/ml lub 40 mg/ml),
- leki przeciwhistaminowe (do użycia parenteralnego, np. Clemastinum, amp. 0,002 g/2 ml; Phenazolinum, amp. 0,1/2 ml, tabletki leku przeciwhistaminowego o szybkim początku działania, np. cetyryzyna, lewo-cetyryzyna, rupatadyna),
- tlen w butli tlenowej lub rozprowadzany centralnie.

## ZAGROŻENIA W PRZEBIEGU IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Główne zagrożenie związane z immunoterapią alergenową stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Większość działań niepożądanych występujących w przebiegu leczenia spowodowana jest nieprzestrzeganiem przeciwwskazań do podania szczepionki (np. podanie w okresie infekcji lub złej kontroli astmy), podaniem niewłaściwej dawki szczepionki lub pomyłkowym podaniem niewłaściwej szczepionki.

## POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA ODCZYNÓW POSZCZEPIENNYCH [1, 4, 12–14]

Przemijające objawy miejscowe zwykle nie wymagają specjalnego leczenia (okład z lodu). Przy dużych odczynach można zastosować miejscowy glikokortykosteroid. Chorym z dużymi odczynami miejscowymi zaleca się podanie doustnego leku przeciwhistaminowego przed wstrzyknięciem szczepionki.

Uogólnioną reakcję anafilaktyczną w wyniku podania szczepionki należy traktować jako bezpośrednie zagrożenie życia, co wymaga natychmiastowego leczenia i monitorowania pacjenta. Zastosowane środki powinny być odpowiednie do nasilenia objawów klinicznych i możliwo-

ści. W każdym przypadku należy ułożyć chorego z nieco uniesionymi nogami. Dla chorych z dusznością bardziej wskazana jest pozycja półsiedząca. Następnie jak najszybciej powinno się zabezpieczyć stały dostęp dożylny w celu zapewnienia drogi resuscytacji płynowej i podać tlen (przepływ 6–10 l/min) przez maskę twarzową. W tym czasie należy monitorować w sposób ciągły podstawowe parametry życiowe, takie jak ciśnienie tętnicze (pomiar manualny zalecany co ok. 5 minut) i częstość akcji serca, a także saturację.

## POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI SYSTEMOWEJ

W przypadku reakcji systemowej należy jak najszybciej wezwać zespół ratunkowy.

U chorych we wstrząsie anafilaktycznym lekiem z wyboru jest adrenalina podana domięśniowo w przednioboczną powierzchnię uda (Adrenalinum 0,1%; amp. 0,001 g/ml lub autostrzykawką, lub ampułkostrzykawką z adrenaliną; dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 25$  kg – dawka 0,3 mg, dzieci o masie ciała  $< 25$  kg – dawka 0,15 mg). Podanie dożylnie zaleca się tylko w przypadku możliwości ciągłego monitorowania krążenia. W razie wskazań dawkę adrenaliny się powtarza.

Resuscytację płynową rozpoczyna się od podania 0,9% NaCl w bolusie 20 ml/kg m.c. (u dorosłych 1000 ml, u dzieci 200–1000 ml). Utrzymywanie się hipotonii lub wstrząsu mimo leczenia wymaga zastosowania kolejnej dawki adrenaliny lub wlewu dożylnego dopaminy.

W przypadku obrzęku górnych dróg oddechowych konieczne jest podanie adrenaliny domięśniowo oraz wykonanie nebulizacji tlenowej z adrenaliną w dawce 1–2 mg (+ 2 ml 0,9% NaCl). Szybko postępujący obrzęk krtani może uniemożliwić założenie rurki intubacyjnej. W takiej sytuacji postępowaniem ratującym życie jest konikotomia lub tracheotomia. W razie wystąpienia obrzęku krtani zaleca się także podanie glikokortykosteroidu dożylnie (hydrokortyzon 5 mg/kg m.c., metyprednizolon 1 mg/kg m.c., deksametazon 0,3–0,6 mg/kg m.c.).

W razie skurczu oskrzeli należy podać 4–10 dawek  $\beta_2$ -agonistów o szybkim początku działania (salbutamol) za pomocą inhalatora ciśnieniowego (u dzieci za pomocą komory inhalacyjnej) lub w nebulizacji (2,5 mg w przypadku masy ciała  $< 20$  kg i 5 mg w przypadku masy ciała  $> 20$  kg).

Zwężenie dróg oddechowych prowadzące do niewydolności oddechowej wymaga niezwłocznej wentylacji mechanicznej z wykorzystaniem worka samorozprężalnego i maski twarzowej oraz wykonania intubacji dotchawiczej.

Przyjęte jest podawanie leków przeciwhistaminowych dożylnie (np. Clemastinum; amp. 0,002 g/2 ml), choć skuteczność takiego postępowania jest niepewna.

Podjęte postępowanie lecznicze i jego korzystny efekt nie zwalnia od przekazania chorego na oddział intensywnego nadzoru, gdzie powinien być obserwowany co najmniej przez 24 godziny.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 33.
2. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 6.
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556–68.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–45.
5. Leatherman BD. Anaphylaxis in the allergy practice. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 Suppl 2: S60–5.
6. Mattos JL, Lee S. Safety considerations in providing allergen immunotherapy in the office. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 24: 226–30.
7. Cingi C, Wallace D, Bayar Muluk N, et al. Managing anaphylaxis in the office setting. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 118–23.
8. Houser SM, Weng C, Liu YC. A patient with an allergy emergency. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141: 382–5.
9. Gocki J, Bartuzi Z. Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schemat leczenia. *Alergol Pol* 2018; 5: 137–44.
10. Gawlik R. Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej – bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe. *Alergol Pol* 2018; 5: 180–5.
11. Błazowski Ł, Rogala B, Cichocka-Jarosz E, et al. Anafilaksja. Sytuacje szczególne. *Alergol Pol* 2014; 1: 1–10.
12. Kruszewski J. Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny. W: Interna Szczeklika 2017. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017; 2138–44.
13. Jutel M, Kowalski ML, Rogala B, et al. Swoista immunoterapia alergenowa. W: Standardy w Alergologii. Tom II. Kruszewski J, Kowalski ML (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010; 151–9.
14. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018 Sep 5:0. doi: 10.18176/jiaci.0310.